

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 73 27577**

(54) Microbilles, procédé de préparation et application à la préparation de médicaments injectables.

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>2</sup>). A 61 K 9/16.

(22) Date de dépôt ..... 27 juillet 1973, à 14 h 26 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 8 du 21-2-1975.

(71) Déposant : ROUSSEL-UCLAF, résidant en France.

(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire :

La présente invention, à la réalisation de laquelle ont participé Monsieur QUEUILLE André, Mademoiselle BRENOT Françoise et Madam AZADIAN Geneviève a pour objet des microbilles, leur procédé de préparation et l'application de ces microbilles à la préparation de médicaments injectables.

On sait que l'absorption des substances médicamenteuses par l'organisme est de durée et d'importance très variable selon les voies d'administration. Cette absorption permet dans les cas les plus favorables d'obtenir une activité rapide et qui peut durer quelques heures. Pour étaler dans le temps cette activité, on a recours à divers artifices; on peut ainsi par exemple modifier la taille des particules de principe actif, administrer des suspensions ou des émulsions. On peut aussi enrober le principe actif de manière à ce que ce dernier se trouve libéré très lentement dans l'organisme.

Le brevet français n° 1 468 716 concerne ainsi un procédé de préparation de médicaments sous la forme de perles. Ce procédé décrit la préparation de perles dont la substance non thérapeutiquement active est sensible aux sucs du tube digestif et est transformée de façon plus ou moins importante par ces sucs; il en résulte une absorption variable par le tube digestif, du ou des principes actifs dont la perle est le véhicule.

D'ailleurs, du seul fait de leur taille, les perles décrites dans le brevet précité ne semblent pouvoir être administrées que par voie orale.

Or, il a été trouvé qu'à partir d'ingrédients de même nature que ceux figurant dans le brevet français n° 1 468 716 précité, mais en opérant dans des conditions différentes, il était possible d'obtenir non plus des perles mais des microbilles, retenant le principe actif et susceptibles, en raison de leur taille, d'être administrées par voie parentérale, après mise en suspension dans un véhicule.

Il a été trouvé en outre que la réalisation du médicament correspondant assurait un étalement de son activité dans le temps.

Le médicament ainsi administré présente une activité dans le temps beaucoup plus durable que celle donnée par l'administration du seul principe actif correspondant.

La présente invention a ainsi pour objet des microbilles caractérisées en ce qu'elles sont constituées d'au moins un principe actif médicamenteux, et d'au moins un polymère de nature méthacrylique, le diamètre desdites microbilles étant au moins égal à

1 micron et au plus égal à 90 microns.

Parmi les microbilles, objet de la présente demande, on retiendra plus particulièrement celles dont le diamètre est compris entre 20 et 50 microns.

- 5 Le polymère des microbilles, objet de la présente invention, peut être constitué par un homopolymère de l'acide méthacrylique ou par un homopolymère d'un méthacrylate d'alcoyle.

Egalement selon l'invention, le polymère des microbilles peut aussi être constitué par un copolymère de l'acide méthacrylique et  
10 d'un ou de plusieurs méthacrylates d'alcoyle.

Parmi les copolymères constituant les microbilles objet de la présente invention, on retiendra plus particulièrement les copolymères de l'acide méthacrylique, du méthacrylate de méthyle et du méthacrylate de butyle.

- 15 Parmi les principes actifs médicamenteux entrant dans la composition des microbilles, objet de la présente invention, on retiendra plus particulièrement les substances médicamenteuses qui doivent être administrées à faibles doses pendant une longue durée. On retiendra notamment les hormones, les corticoïdes, les antibiotiques,  
20 les anti-inflammatoires, les psychotropes, les substances anti-parasitaires, cytostatiques ou cytolytiques.

En raison de leur faible diamètre, les microbilles, objet de la présente demande, peuvent être avantageusement administrées par voie intramusculaire ou sous-cutanée sous forme d'une suspension au sein  
25 d'un solvant aqueux ou huileux.

L'invention a ainsi pour objet l'application des microbilles telles que définies ci-dessus à la préparation de médicaments injectables ayant une action prolongée, caractérisée en ce que lesdites microbilles sont mises en suspension au sein d'un véhicule aqueux  
30 ou huileux.

Les microbilles, objet de la présente demande, ont été injectées par voie intramusculaire chez l'homme; on a constaté que la tolérance était excellente.

La présente invention a enfin pour objet un procédé de préparation des microbilles telles que définies ci-dessus, caractérisé  
35 en ce que l'on émulsionne au sein d'une phase aqueuse saline, sous une agitation d'au moins 1 000 tours par minute une phase organique renfermant un monomère ou un mélange de monomères de nature méthacrylique, un agent de reticulation du monomère et au moins  
40 un principe actif médicamenteux, ajoute ensuite à l'émulsion

obtenue un catalyseur de polymérisation et recueille après polymérisation les microbilles formées.

Dans la mise en oeuvre préférentielle du procédé objet de la présente demande, on émulsionne au sein d'une phase aqueuse saline 5 renfermant un émulsifiant et un anticoalescent, et en maintenant une agitation d'au moins 1 000 tours par minute, une phase organique renfermant un monomère ou un mélange de monomères, un agent de reticulation du monomère, un émulsifiant, un plastifiant, un intermédiaire de durcissement et au moins un principe actif médicamenteux, 10 pour obtenir une émulsion. On ajoute alors à ladite émulsion un catalyseur pour obtenir après polymérisation les microbilles telles que définies ci-dessus.

Ce procédé peut encore être caractérisé par les modes d'exécution suivants :

15 La phase aqueuse peut avantageusement être salifiée par addition d'un sulfate alcalin, alcalinoterreux ou d'ammonium tel que le sulfate de sodium ou le sulfate d'ammonium.

L'émulsifiant peut être un ester monooléique de sorbitanne polyoxyéthyléné tel que le polysorbate 80.

20 L'anticoalescent peut être un polymère carboxyvinyle tel que le produit commercialisé sous la marque Carbopol 961.

Le monomère ou le mélange de monomères peut être constitué par de l'acide méthacrylique et/ou un méthacrylate d'alcoyle tel que notamment le méthacrylate de méthyle ou le méthacrylate de butyle.

25 L'agent de réticulation du monomère est constitué notamment par le divinylbenzène.

L'émulsifiant au sein de la phase organique peut être constitué par un mélange de mono et de diglycérides d'acides gras saturés de haut poids moléculaire tel que le produit commercialisé sous la

30 marque Cutina M.D.

Le plastifiant peut être un sébacate d'alcoyle tel que notamment le sébacate de diéthyle ou de dioctyle.

L'intermédiaire de durcissement peut être notamment l'acétate de polyvinyle.

35 Le catalyseur peut être notamment le 2,2'-azo bis-isobutyronitrile.

On effectue de préférence l'émulsion de la phase organique dans la phase aqueuse, à une température comprise entre 60° et 90°C.

Il va être donné maintenant à titre non limitatif des exemples 40 de mise en oeuvre de l'invention.

Exemple 1 : Microbilles d'acétate de testostérone

On prépare une phase aqueuse renfermant :

- Polymère carboxyvinyle (Carbopol 961) ..... 0,75 g
- Carboxyméthylcellulose sodique ..... 0,18 g
- 5 - Sulfate de sodium anhydre ..... 25,00 g
- Polysorbate 80 ..... 0,30 g
- Eau distillée ..... 165,00 g

On porte la phase aqueuse obtenue au bain-marie à 70°C et agite à 11 000 tours/minute.

- 10 Sous agitation et en maintenant la température à 70°C on ajoute alors à la phase aqueuse une phase organique renfermant :

- Méthacrylate de méthyle ..... 10,00 g
- Méthacrylate de butyle ..... 4,00 g
- Acide méthacrylique ..... 7,00 g
- 15 - Divinylbenzène à 50 % dans l'éthyl vinylbenzène 13,00 g
- Acide crotonique ..... 0,52 g
- Acétate de polyvinyle ..... 2,00 g
- Sébacate de diéthyle ..... 1,00 g
- Cutina M.D. .... 1,00 g
- 20 - Anti-mousse ..... 0,10 g
- Acétate de testostérone ..... 9,50 g

- 25 Lorsque les deux phases sont en émulsion, on verse rapidement le mélange dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux et d'un agitateur, le ballon est traversé par un courant de gaz inerte. La température est maintenue à 70-80°C environ et l'agitateur réglé à 1 000 tours/minute.

Après dix minutes d'agitation, on introduit dans le milieu réactionnel 300 mg de persulfate d'ammonium, puis après une demi-heure, 100 mg de 2,2'azobisisobutyronitrile.

- 30 On maintient l'agitation pendant quelques heures puis verse le contenu du ballon dans une grande quantité d'eau froide.

On classe sur un tamis les microbilles ainsi obtenues et sèche à l'étuve.

- 35 Les microbilles obtenues ont un diamètre moyen variant de 1 à 5 µ.

Exemple 2 : Microbilles d'acétate de testostérone

On prépare une phase aqueuse identique à celle de l'exemple 1.

On porte cette phase aqueuse au bain-marie à 70°C et agite à 11 000 tours/minute.

- 40 Sous agitation et en maintenant la température à 70°C, on

ajoute alors un phase organique renfermant :

|    |  |         |
|----|--|---------|
|    | - Métacrylate de méthyle .....                   | 10,00 g |
|    | - Métacrylate de butyle .....                    | 4,00 g  |
|    | - Acide méthacrylique .....                      | 7,00 g  |
| 5  | - Divinylbenzène à 50 % dans l'éthylvinylbenzène | 13,00 g |
|    | - Acide crotonique .....                         | 0,52 g  |
|    | - Acétate de polyvinyle .....                    | 2,00 g  |
|    | - Sébacate de diéthyle .....                     | 1,00 g  |
|    | - Cutina M.D.....                                | 1,00 g  |
| 10 | - Antimousse .....                               | 0,10 g  |
|    | - Essence G anhydre .....                        | 200 ml  |

Lorsque les deux phases sont en émulsion, on ajoute en pluie et sous agitation à 11 000 tours/minute, 10 g d'acétate de testostérone micronisé.

15 Le mélange est versé dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux et d'un agitateur. La température est maintenue à 75-80°C et l'agitateur réglé à 1 000 tours/minute.

On maintient l'agitation pendant cinq heures puis on évapore sous vide l'essence G en ajoutant de l'eau au fur et à mesure de

20 l'élimination de l'essence G.

On refroidit à température ambiante, dilue dans environ un litre d'eau froide et filtre sur un tamis.

Après séchage à l'étuve, on recueille des microbilles dont le diamètre moyen varie entre 1 et 2 µ.

### 25 Exemple 3 : Microbilles de chlorpromazine

On prépare une phase aqueuse renfermant :

|    |  |          |
|----|--|----------|
|    | - Polymère carboxyvinyle (Carbopol 961)..... | 0,150 g  |
|    | - Polysorbate 80 .....                       | 0,100 g  |
|    | - Sulfate de sodium anhydre .....            | 7,500 g  |
| 30 | - Eau distillée .....                        | 37,500 g |

On porte la phase aqueuse obtenue au bain-marie à 70°C.

On prépare d'autre part une phase organique constituée de :

|    |  |         |
|----|--|---------|
|    | - Acide méthacrylique .....                        | 5,000 g |
|    | - Acétate de polyvinyle (Rhodopas. B B) .....      | 2,000 g |
| 35 | - divinylbenzène à 50 % dans l'éthylvinylbenzène . | 3,000 g |
|    | - Cutina M.D.....                                  | 0,100 g |

On tiédit pour dissoudre l'acétate de polyvinyle puis on ajoute à la phase organique obtenue, 2,5 g de chlorpromazine.

On verse la phase organique dans la phase aqueuse et porte 40 l'agitation à 1 000 tours/minute. La température du mélange est

amenée à 70°C environ.

Lorsque les deux phases sont en émulsion, on ajoute 100 mg d'azo-iso-butyronitrile. Après trois à quatre heures, la polymérisation est terminée. On verse les microbilles formées dans environ 1 litre d'eau froide, les lave, les recueille par décantation. Après séchage à l'étuve et tamisage, on recueille des microbilles dont le diamètre moyen est inférieur à 90  $\mu$ .

Exemple 4 : microbilles d'acétate de testostérone :

On prépare une phase aqueuse renfermant :

- |    |   |          |
|----|---|----------|
| 10 | - Polymère carboxyvinyle (Carbopol 961) ..... | 0,60 g   |
|    | - Sulfate de sodium anhydre .....             | 30,00 g  |
|    | - Eau distillée .....                         | 150,00 g |

On prépare d'autre part une phase organique renfermant :

- |    |                                      |         |
|----|--------------------------------------|---------|
|    | - Acide $\alpha$ méthacrylique ..... | 20,00 g |
| 15 | - Acétate de polyvinyle .....        | 7,36 g  |
|    | - Acide crotonique .....             | 0,64 g  |
|    | - Divinylbenzène à 50 % .....        | 12,00 g |
|    | - Acétate de testostérone .....      | 10,00 g |

On chauffe l'émulsion constituée par la phase organique dans la phase aqueuse vers 70°C. Lorsque les deux phases sont en émulsion (vitesse d'agitation 1 200 tours/minute environ), on ajoute 300 mg de 2,2'azo-bisisobutyronitrile.

On maintient l'agitation pendant quelques heures puis verse le contenu du ballon dans une grande quantité d'eau froide.

- 25 On classe sur un tamis les microbilles ainsi obtenues. Le diamètre moyen des microbilles varie de 50 à 60  $\mu$ .

Exemple 5 :

On a réalisé des préparations injectables répondant à la formule suivante :

- 30 - microbilles d'acétate de testostérone  
obtenues à l'exemple 1 ..... 100 mg  
(correspondant à 20 mg d'acétate de testostérone)  
- excipient aqueux renfermant un conservateur .....q.s.p. 2 ml

Exemple 6 :

- 35 On a préparé une suspension injectable répondant à la formule:

- |   |               |
|---|---------------|
| - microbilles de chlorpromazine.....                | 12,50 g       |
| (correspondant à 2,50 g de chlorpromazine)          |               |
| - excipient aqueux renfermant un conservateur ..... | q.s.p. 100 ml |

On répartit la suspension en ampoules de 5 ml.



Exemple 7 :

On a préparé une suspension injectable répondant à la formule :

- microbilles d'acétate de testostérone (obtenues à l'exemple 4 )  
acétate de testostérone 1,250 g et polymère d'enrobage  
5 5,00 g) ..... 6,25 g
- excipient aqueux ..... q.sp... 250 ml

On répartit la suspension en ampoules de 5 ml.

Etude de la durée de l'activité :

- La durée de l'activité de l'acétate de testostérone est déterminée selon la technique de SAKAMOTO et Coll  
10 minée selon la technique de SAKAMOTO et Coll  
(Proc. Soc. exp. biol Med 1951, 76, 406).

- Des rats mâles âgés de quatre semaines environ sont castrés puis traités par voie sous-cutanée par une injection unique de 1 ml d'une suspension aqueuse de microbilles préparées à l'exemple 4 et  
15 contenant 5 mg d'acétate de testostérone et 20 mg de polymère d'enrobage. Comparativement un lot d'animaux est traité soit avec une suspension aqueuse, soit avec une solution huileuse d'acétate de testostérone également à raison de 5 mg.

- Des groupes de 5 animaux, traités et non traités, sont sacrifiés à des dates échelonnées après le jour du traitement.  
20

L'augmentation du poids de la prostate indique l'effet androgène du produit testé.

Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau ci-après::

| Traitement         | Poids de la prostate en mg après : |         |          |          |          |          |          |          |
|--------------------|------------------------------------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                    | 4 jours                            | 8 jours | 15 jours | 22 jours | 29 jours | 36 jours | 43 jours | 50 jours |
| Témoins            | 15,3                               | 16,3    | 11,6     | 13,1     | 8,4      | 10,2     | 10,9     | 9,2      |
| Suspension aqueuse |                                    | 130,3   |          | 32,2     |          |          |          |          |
| Solution huileuse  |                                    | 72,7    |          | 32,8     |          |          |          |          |
| Microbilles        | 90,5                               | 182,4   | 167,9    | 113,7    | 78,1     | 69,9     | 74,3     | 53,6     |

- On constate d'après ces résultats que l'acétate de  
25 testostérone administré sous forme de microbilles exerce encore une stimulation importante sur la prostate 50 jours après l'injection. La suspension aqueuse ou la solution huileuse d'acétate de testostérone n'exercent plus qu'une faible stimulation 22 jours  
30 après l'injection.

Ces résultats mettent en évidence l'importance de l'activité "retard" apportée par les microbilles, objet de la présente demande.

Etude de la tolérance :

5. Les microbilles préparées à l'exemple 4 ont été injectées par voie sous-cutanée en suspension aqueuse à des rats. La tolérance a été très bonne tout au long de l'essai qui a duré cinquante jours. Ces microbilles ont également été injectées par voie intramusculaire à des lapins de race normande. La tolérance a été très bonne.

REVENDICATIONS

1. Microbilles caractérisées en ce qu'elles sont constituées d'au moins un principe actif médicamenteux et d'au moins un polymère de nature méthacrylique, le diamètre desdites microbilles étant  
5 au moins égal à 1 micron et au plus égal à 90 microns.
2. Microbilles selon la revendication 1, caractérisées en ce que le diamètre desdites microbilles est compris entre 20 et 50 microns.
3. Microbilles selon la revendication 1 ou 2 caractérisées en ce que le polymère est un homopolymère de l'acide méthacrylique ou un  
10 homopolymère d'un méthacrylate d'alcoyle.
4. Microbilles selon la revendication 1 ou 2 caractérisées en ce que le polymère est un copolymère de l'acide méthacrylique et d'un ou de plusieurs méthacrylates d'alcoyle.
5. Microbilles selon la revendication 1 ou 2, caractérisées en ce  
15 que le polymère est un copolymère de l'acide méthacrylique, du méthacrylate de méthyle et du méthacrylate de butyle.
6. Procédé de préparation des microbilles telles que définies à l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'on émulsionne au sein d'une phase aqueuse saline, sous une agitation d'au moins 1 000 tours par minute, une phase organique renfer-  
21 mant un monomère ou un mélange de monomères de nature méthacrylique, un agent de réticulation du monomère et au moins un principe actif médicamenteux, ajoute ensuite à l'émulsion obtenue un catalyseur de polymérisation et recueille après polymérisation les micro-  
25 billes formées.
7. Procédé de préparation selon la revendication 6, caractérisé en ce que la phase aqueuse saline en outre renferme un émulsifiant et un anticoagulant, la phase organique renferme en outre un émulsifiant et un plastifiant, un intermédiaire de durcissement.
- 30 8. Application des microbilles telles que définies à l'une des revendications 1 à 5, à la préparation de médicaments injectables ayant une action prolongée, caractérisée en ce que lesdites microbilles sont mises en suspension au sein d'un véhicule aqueux ou huileux.